



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

مدل سازی لنز تماسی بر اساس پلیمر قالب مولکولی برای داروی تیمولول با
استفاده از روش محاسباتی و طراحی تجربی

توسط:

فائزه شاکرماهانی

استاد راهنما:

دکتر مهدی انصاری



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Pharmacy

Pharm. D Thesis

Title:

**A soft contact lens modeling based on molecularly imprinted polymer
for timolol by computational method and experimental design**

By:

Faezeh Shakermahani

Supervisors:

Dr. Mehdi Ansari

Summer 2020

Thesis No: 1200

اظهارنامه و حق انتشار

اینجانب فائزه شاکرماهانی متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش‌شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود بلامانع است.

امضاء دانشجو

تاریخ

۹۹/۶/۲۹

PharmD Thesis

خلاصه فارسی

مقدمه: تیمولول یک مهارکننده‌ی بتا آدرنرژیک می‌باشد که از رایج‌ترین درمان‌ها برای گلوکوم محسوب می‌شوند؛ اما در دارورسانی با قطره‌های چشمی بیش از 90 درصد دارو از دست می‌رود بنابراین در این مطالعه تصمیم گرفتیم با طراحی سیستم دارورسانی نوین برای تیمولول، افزایش اثر دارو و کاهش اثرات جانبی آن را مورد بررسی قرار دهیم. گلوکوم یک عامل اصلی نابینایی در جهان است که با تغییرات اساسی در خصوصیات عصب بینایی و نواقص میدان دید مشخص می‌شود. در اکثر موارد افزایش فشار داخل چشمی یک ریسک فاکتور اصلی برای گلوکوم می‌باشد. هدف از این پژوهش طراحی و ساخت نانوذرات با استفاده از پلیمر قالب مولکولی برای داروی تیمولول است.

روش‌ها: ابتدا پلیمر قالب مولکولی با مدل‌سازی کامپیوتری طراحی شد و پس از مرحله‌ی سنتز آزاد سازی دارو و بارگیری آن در پلیمر قالب مولکولی بررسی گردید. هم‌چنین خصوصیات پلیمر از قبیل FTIR، اندازه ذره‌ای و SEM مورد بررسی قرار داده شد. از روش DSC هم برای بررسی خصوصیات دمایی پلیمر استفاده گردید. برای به دست آوردن مونومر و درصد استفاده ایده‌آل آن‌ها از متود DFT در لایه B3YP از برنامه Gaussian 09w استفاده شد. هم‌چنین برای به دست آوردن شرایط بهینه و کاهش آزمون و خطا در آزمایشات عملی از نرم‌افزار Design Expert v10 استفاده شد.

نتایج: نتایج حاصله نشان داد که مونومرهای هیدروکسی اتیل متاکریلات (HEMA) و متاکریلیک اسید (MAA) به عنوان مونومرهای ساختاری و اتیلن گلیکول دی‌متاکریلات (EGDMA) به عنوان کراس لینکر و عامل اتصال‌دهنده در نسبت‌های به‌دست‌آمده می‌توانند پلیمری ایده‌آل برای داروی تیمولول

باشند. نتایج حاصل از آزاد سازی و بارگیری دارو نشان داد که دارو در پلیمر قالب مولکولی درصد

آزادسازی و بارگیری بیشتری نسبت به پلیمر غیر قالب مولکولی داشته است.

نتیجه گیری: آزمایشات مربوطه نشان داد که به ازای 1 میلی مول تیمولول مقدار 4 میلی مول HEMA،

2 میلی مول MAA و 28 میلی مول EGDMA قادر به ایجاد پلیمری با بهترین شرایط جذب و

واجذب برای داروی تیمولول می باشند.

کلمات کلیدی: لنز تماسی، پلیمر قالب مولکولی، تیمولول.

Abstract

Introduction: Timolol is a Beta adrenergic blocker (BB) which is considered as one of the most common treatments for glaucoma. But in the drug delivery by eye drops over 90% of the drug is lost. In this study we decided to design a novel drug delivery system for Timolol and estimate increased drug efficacy and decreasing possible side effects. Glaucoma is a major cause of blindness in the world. The disease may be recognized by characteristic optic nerve head changes and corresponding visual field defects. Elevated intraocular pressure (IOP) is a major risk factor for glaucoma. The aim of the present study was to prepare nanoparticles of molecular imprinted polymers (MIP) for timolol as template drug.

Methods: At first we designed MIP by computational modeling and after polymer synthesis we studied drug release and loading. Some polymer characteristics like FTIR, particle size and SEM were studied. We also used DSC for understanding polymer thermal specifications. A computational protocol was employed to select the most appropriate monomer for MIP preparation. Density functional theory (DFT) method at the B3LYP level of theory using gaussian 09w program. Experimental design software (Design Expert v10 program) was used after the production of MIP to reach optimal conditions and decrease try-and-error in the laboratory.

Results: The results revealed that hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and methacrylic acid (MAA) can be considered as suitable functional monomers and ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) as the crosslinker. Results from release and loading tests showed that MIP had more drug release and loading percentage in comparison to NIP.

Conclusion: The results showed that using 4mM HEMA, 2 mM MAA, 28 mM EGDMA and 1 mM timolol, makes us able to prepare optimized imprinted hydrogels with maximum loading and releasing capacity for timolol.

Keywords: Contact Lens, Molecularly Imprinted Polymers, Timolol.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
II.....	خلاصه فارسی
IV	Abstract
V.....	فهرست مطالب
XI	فهرست جدول ها
XIII	فهرست شکل ها
77	فهرست نمودارها

فصل اول: مقدمه

Error! Bookmark not defined.	1-1- پیشگفتار و هدف
Error! Bookmark not defined.	1-2- گلوکوم
Error! Bookmark not defined.	1-2-1- پاتوفیزیولوژی بیماری
Error! Bookmark not defined.	1-2-2- آناتومی
Error! Bookmark not defined.	1-2-3- انواع گلوکوما
Error! Bookmark not defined.	1-2-4- مدیریت بیماری
Error! Bookmark not defined.	1-2-5- درمان های دارویی
Error! Bookmark not defined.	1-2-6- درمان توسط لیزر
Error! Bookmark not defined.	1-2-7- درمان با جراحی
Error! Bookmark not defined.	1-3- تیمولول و بتابلاکرها
Error! Bookmark not defined.	1-3-1- مکانیسم اثر

Error! Bookmark not defined.	1-3-2- خاصیت آنتاگونیستی روی گیرنده‌های بتای چشم.
Error! Bookmark not defined.	1-3-3- موارد مصرف
Error! Bookmark not defined.	1-3-4- موارد منع مصرف بتابلاکرها
Error! Bookmark not defined.	1-4- رژیم‌های درمانی
Error! Bookmark not defined.	1-5- بتابلاکرهاى چشمی
Error! Bookmark not defined.	1-6- تیمولول به عنوان بتابلاکر چشمی
Error! Bookmark not defined.	1-7- مقایسه‌ی غلظت‌های درمانی تیمولول
Error! Bookmark not defined.	1-8- خواص فارماکوکینتیک تیمولول
Error! Bookmark not defined.	1-9- عوارض جانبی
Error! Bookmark not defined.	1-10- روش‌های آنالیز تیمولول
Error! Bookmark not defined.	1-11- برخی از فرمولاسیون‌های چشمی تیمولول
Error! Bookmark not defined.	1-12- لنز تماسی
Error! Bookmark not defined.	1-12-1- لنزهای تماسی در سیستم‌های دارورسانی
Error! Bookmark not defined.	1-12-2- مکانیسم اثر لنزهای تماسی
Error! Bookmark not defined.	1-12-3- محدودیت‌های لنز تماسی و راه‌حل‌های پیشنهادی
defined.	
Error! Bookmark not defined.	1-12-4- ویژگی‌های لنز تماسی
Error! Bookmark not defined.	1-13- پلیمر قالب مولکولی
Error! Bookmark not defined.	1-13-1- ویژگی‌ها و مزیت‌های پلیمرهای قالب مولکولی
Error! Bookmark not defined.	1-13-2- مفهوم و مکانیسم تکنیک قالب‌گیری مولکولی

Error! Bookmark not defined.	1-13-3 اجزا و مراحل MIP
Error! Bookmark not defined.	1-13-4 مزیت‌های پلیمر قالب مولکولی
Error! Bookmark not defined.	1-13-5 پیوندهای تشکیل‌دهنده‌ی پلیمرهای قالب مولکولی
	defined.
Error! Bookmark not defined.	1-14-1 انواع پلیمریزاسیون
Error! Bookmark not defined.	1-14-1-1 پلیمریزاسیون توده‌ای
Error! Bookmark not defined.	1-14-2-1 پلیمریزاسیون سوسپانسیونی
Error! Bookmark not defined.	1-14-3-1 پلیمریزاسیون تک لایه سطحی
Error! Bookmark not defined.	1-14-4-1 پلیمریزاسیون رسوبی
Error! Bookmark not defined.	1-14-5-1 پلیمریزاسیون دو مرحله‌ای
Error! Bookmark not defined.	1-15-1 MIP به عنوان سیستم تحویل دارو
Error! Bookmark not defined.	1-16-1 ویژگی‌های ایده‌آل پلیمر قالب مولکولی
Error! Bookmark not defined.	1-17-1 برخی سیستم‌های دارورسانی بر پایه‌ی MIP
Error! Bookmark not defined.	1-18-1 مولکولار مدلینگ
Error! Bookmark not defined.	1-18-1-1 مفهوم و دلایل استفاده از مولکولار مدلینگ
Error! Bookmark not defined.	1-19-1 پایه‌ی محاسبات مدل‌سازی
Error! Bookmark not defined.	1-20-1 مراحل مدل‌سازی مولکولی
Error! Bookmark not defined.	1-21-1 طراحی آزمایش

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

Error! Bookmark not defined.	2-1 مواد مورد استفاده
-----------------------------------	-----------------------

2-2- Error! Bookmark not defined.	دستگاه‌ها و نرم‌افزارهای مورد استفاده
2-3- Error! Bookmark not defined.	روش کار
2-3-1- Error! Bookmark not defined.	مدل‌سازی مولکولی
2-3-2- Error! Bookmark not defined.	محاسبات مکانیک کوانتوم
2-3-3- Error! Bookmark not defined.	مراحل مدل‌سازی
2-3-4- Error! Bookmark not defined.	انتخاب حلال پلیمریزاسیون
2-3-5- Error! Bookmark not defined.	انتخاب نوع آغازگر
2-3-6- Error! Bookmark not defined.	انتخاب روش پلیمریزاسیون
2-4- Error! Bookmark not defined.	تهیه‌ی محلول‌های مورد نیاز
2-4-1- Error! Bookmark not defined.	محلول استاندارد تیمولول هیدروکلراید
2-4-2- Error! Bookmark not defined.	تهیه پلیمر قالب مولکولی با روش پلیمریزاسیون رسوبی و تأثیر مولکول قالب بر کارایی قالب‌گیری مولکولی
2-5- Error! Bookmark not defined.	تعیین مشخصات فیزیکی و شیمیایی پلیمرهای ساخته شده
	defined.
2-5-1- Error! Bookmark not defined.	تعیین مشخصات سطحی و مورفولوژی
2-5-2- Error! Bookmark not defined.	شناسایی و بررسی گروه‌های عاملی
2-6- Error! Bookmark not defined.	بررسی ساختار فازی کریستالی
2-7- Error! Bookmark not defined.	بررسی مساحت سطحی ویژه
2-8- Error! Bookmark not defined.	بررسی رفتار حرارتی پلیمرها
2-9- Error! Bookmark not defined.	طراحی آزمایش

- 10-2- بررسی میزان تورم پلیمر Error! Bookmark not defined.
- 11-2- بررسی ظرفیت جذب پلیمر قالب مولکولی Error! Bookmark not defined.
- 12-2- بررسی ایزوترم‌های جذب پلیمر قالب مولکولی تیمولول Error! Bookmark not defined.
- 13-2- مطالعات کینتیکی Error! Bookmark not defined.
- 14-2- آزادسازی تیمولول از پلیمر قالب مولکولی Error! Bookmark not defined.

فصل سوم: نتایج

- 1-3- انتخاب نسبت مونومرهای ساختاری به تیمولول در مدلسازی مولکولی Error! Bookmark not defined.
- 2-3- منحنی کالیبراسیون تیمولول در آب دیونیزه Error! Bookmark not defined.
- 3-3- تعیین ویژگی‌های MIP و NIP Error! Bookmark not defined.
- 1-3-3- بررسی مساحت ویژه نمونه توسط آنالیز BET Error! Bookmark not defined.
- 4-3- آنالیز پراش پرتو ایکس Error! Bookmark not defined.
- 5-3- آنالیز SEM Error! Bookmark not defined.
- 6-3- آنالیز DSC Error! Bookmark not defined.
- 7-3- آنالیز طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه Error! Bookmark not defined.
- 8-3- نتایج Adsorption در شرایط مختلف Error! Bookmark not defined.
- 9-3- حداکثر بارگیری و تعیین فاکتور قالب‌گیری (IF) Error! Bookmark not defined.
- 10-3- بررسی طراحی آزمایش Error! Bookmark not defined.
- 1-10-3- مرحله Screening Error! Bookmark not defined.

Error! Bookmark not defined.	Optimization مرحله 3-10-2
Error! Bookmark not defined.	بررسی اعتبار مدل 3-11
Error! Bookmark not defined.	بررسی ایزوترم های جذبی پلیمر قالب مولکولی تیمولول 3-12
	defined.
Error! Bookmark not defined.	بررسی ایزوترم D-R 3-12-1
Error! Bookmark not defined.	بررسی ایزوترم تمکین 3-12-2
Error! Bookmark not defined.	بررسی ایزوترم هل دبوتر 3-12-3
Error! Bookmark not defined.	مطالعات کینتیکی 3-13
Error! Bookmark not defined.	کینتیک درجه صفر 3-13-1
Error! Bookmark not defined.	بررسی کینتیک درجه اول 3-13-2
Error! Bookmark not defined.	بررسی کینتیک درجه دوم 3-13-3
Error! Bookmark not defined.	بررسی آزادسازی MIP و NIP توسط سل فرانز 3-14

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

Error! Bookmark not defined.	بررسی سیستم دارورسانی طراحی شده 4-1
Error! Bookmark not defined.	محاسبات نظری 4-2
Error! Bookmark not defined.	تفاوت بین نتایج نظری و عملی 4-3
Error! Bookmark not defined.	بهینه سازی شرایط آزمایش 4-4
Error! Bookmark not defined.	ویژگی های مونومرهای مورد استفاده 4-5
Error! Bookmark not defined.	روش پلیمریزاسیون 4-6
Error! Bookmark not defined.	روش اندازه گیری غلظت تیمولول 4-7

Error! Bookmark not defined.	4-8 طراحی آزمایش
Error! Bookmark not defined.	4-9 آنالیز SEM
Error! Bookmark not defined.	4-10 آنالیز FT-IR
Error! Bookmark not defined.	4-11 آنالیز XRD
Error! Bookmark not defined.	4-12 آنالیز DSC
Error! Bookmark not defined.	4-13 آنالیز BET
Error! Bookmark not defined.	4-14 فاکتور نسخه برداری (IF)
Error! Bookmark not defined.	4-15- گزینش پذیری
Error! Bookmark not defined.	4-15-1 بررسی و بحث بارگیری MIP و NIP
Error! Bookmark not defined.	4-15-2 آزادسازی تیمولول از MIP و NIP
Error! Bookmark not defined.	4-16 پیشنهادات

منابع

80	منابع
----------	-------

فهرست جدول‌ها

صفحه

عنوان

جدول 2-1- مواد مورد استفاده..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول 2-2- دستگاه‌های مورد استفاده..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول 3-1- نتایج بارهای محاسبه شده توسط آنالیز NBO **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول 3-2- نتایج انرژی‌های برهمکنش محاسبه شده بین تیمولول و مونومرها **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

جدول 3-3- نتایج انرژی برهمکنش کمپلکس تیمولول و مونومرها در حضور مقادیر متفاوت

EGDMA..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول 3-4- نتایج منحنی کالیبراسیون تیمولول در آب دیونیزه در طول موج 294 نانومتر **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

جدول 3-5- بررسی مساحت سطح ویژه نمونه MIP شسته شده توسط آنالیز BET **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

جدول 3-6- بررسی مساحت سطح ویژه نمونه NIP شسته شده توسط آنالیز BET **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

جدول 3-7- بررسی حداکثر میزان بارگیری 50 میلی گرم نمونه از MIP و NIP در غلظت 100

میلی گرم بر لیتر دارو..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول 3-8- آزمایشات و جذب دارو روی پلیمر در مرحله Screening با برنامه Design

..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول 3-9- محاسبات ANOVA در مرحله Screening **ERROR! BOOKMARK NOT**

DEFINED.

جدول 3-10- داده‌ها و نتایج مرحله Optimization NOT BOOKMARK ERROR!

DEFINED.

جدول 3-11- محاسبات ANOVA در مرحله‌ی Optimization BOOKMARK ERROR!

NOT DEFINED.

جدول 3-12- بررسی اعتبار روش در مرحله سوم طراحی آزمایش BOOKMARK ERROR!

NOT DEFINED.

جدول 3-13- اطلاعات به‌دست‌آمده از ایزوترم‌های جذب مولکولی BOOKMARK ERROR!

NOT DEFINED.

جدول 3-14- اطلاعات به‌دست‌آمده از مدل‌های بررسی شده در آزادسازی دارو از 50 میلی‌گرم

پلیمر قالب مولکولی اشباع شده..... NOT DEFINED. BOOKMARK ERROR!

فهرست شکل‌ها

صفحه

عنوان

شکل 1-1- ساختار شیمیایی تیمولول مالئات **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED....**

شکل 1-2- مکانیسم شماتیک تشکیل پلیمر قالب مولکولی **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل 1-3- ساختار شیمیایی تیمولول **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....**

شکل 2-3- ساختار شیمیایی HEMA **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....**

شکل 3-3- ساختار شیمیایی MAA **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....**

شکل 3-4- ساختار شیمیایی EGDMA **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....**

شکل 3-5- ساختار بهینه‌شده تیمولول-مونومرها و کراس لینکر **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل 3-6- طیف جذبی ماوراء بنفش تیمولول در غلظت‌های مختلف در محدوده طول‌موج

200-400 نانومتر **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....**

شکل 3-7- تصویر SEM مربوط به MIP در مقیاس 5 میکرومتر **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل 3-8- تصویر SEM مربوط به MIP در مقیاس 2 میکرومتر **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل 3-9- تصویر SEM مربوط به MIP در مقیاس 10 میکرومتر **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل 3-10- تصویر SEM مربوط به MIP در مقیاس 1 میکرومتر **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل 3-11- تصویر SEM مربوط به MIP در مقیاس 500 نانومتر **ERROR! BOOKMARK**

NOT DEFINED.

شکل 3-12- تصویر SEM مربوط به MIP در مقیاس 200 نانومتر **ERROR! BOOKMARK**

NOT DEFINED.

شکل 3-13- اندازه ذره‌ای نمونه MIP در آنالیز SEM با بزرگ‌نمایی 200 نانومتر **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

شکل 3-14- اندازه ذره‌ای نمونه NIP در آنالیز SEM با بزرگ‌نمایی 200 نانومتر **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

شکل 3-15- آنالیز DSC مربوط به MIP شسته شده **ERROR! BOOKMARK NOT**

DEFINED.

شکل 3-16- آنالیز DSC مربوط به NIP شسته شده **ERROR! BOOKMARK NOT**

DEFINED.

شکل 3-17- آنالیز TGA مربوط به MIP شسته شده **ERROR! BOOKMARK NOT**

DEFINED.

شکل 3-18- آنالیز TGA مربوط به NIP شسته شده **ERROR! BOOKMARK NOT**

DEFINED.

شکل 3-19- طیف FT-IR تیمولول مالئات **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....**

شکل 3-20- طیف FT-IR MIP شسته شده **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED....**

شکل 3-21- طیف FT-IR NIP شسته شده **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....**

شکل 3-22- بررسی میزان جذب دارو در برابر تغییرات غلظت و زمان در مرحله‌ی

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... Screening

شکل 3-23- بررسی میزان جذب دارو در برابر تغییرات غلظت دارو و مقدار پلیمر در مرحله‌ی

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... Optimization

PharmD Thesis دانشکده داروسازی کرمان

فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

نمودار 3-1- منحنی کالیبراسیون تیمولول هیدروکلراید در آب مقطر **ERROR! BOOKMARK**

NOT DEFINED.

نمودار 3-2- طیف پراش پرتو ایکس نمونه MIP پس از شست و شو **ERROR! BOOKMARK**

NOT DEFINED.

نمودار 3-3- طیف پراش اشعه ایکس نمونه NIP پس از شست و شو **ERROR! BOOKMARK**

NOT DEFINED.

نمودار 3-4- مقایسه‌ی MIP و NIP از نظر میزان Adsorbtion در غلظت‌های مختلف **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار 3-5- ایزوترم لانگمویر جذب تیمولول توسط قالب مولکولی **ERROR! BOOKMARK**

NOT DEFINED.

نمودار 3-6- ایزوترم فروندلیخ جذب تیمولول توسط پلیمر قالب مولکولی **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار 3-7- ایزوترم D-R جذب تیمولول توسط پلیمر قالب مولکولی **ERROR! BOOKMARK**

NOT DEFINED.

نمودار 3-8- ایزوترم تمکین پلیمر قالب مولکولی تیمولول **ERROR! BOOKMARK NOT**

DEFINED.

نمودار 3-9- ایزوترم هل دبوتر جذب تیمولول توسط پلیمر قالب مولکولی **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار 3-10- ایزوترم هل دبوتر جذب تیمولول پلیمر غیر قالب مولکولی **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار 3-11- ظرفیت جذب 50 میلی گرم MIP و NIP در زمان‌های متفاوت در 10 میلی لیتر

محلول تیمولول 100 میلی گرم بر لیتر.....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

نمودار 3-12- بررسی کینتیک درجه صفر جذب تیمولول توسط پلیمر قالب مولکولی در زمان‌های

مختلف**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

نمودار 3-13- بررسی کینتیک درجه یک جذب تیمولول توسط پلیمر قالب مولکولی در زمان‌های

مختلف**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

نمودار 3-14- بررسی کینتیک درجه دوم جذب تیمولول توسط پلیمر قالب مولکولی در زمان‌های

مختلف**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

نمودار 3-15- درصد آزادسازی تیمولول از 50 میلی گرم پلیمر قالب و غیر قالب مولکولی در

حضور محلول 100 PPM در زمان‌های 0، 10، 20، 30، 60، 120، 180 و 240 دقیقه در دمای

25 درجه سانتی گراد**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

نمودار 3-16- بررسی آزادسازی تیمولول از پلیمر قالب مولکولی توسط مدل درجه صفر **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار 3-17- بررسی آزادسازی تیمولول از قالب غیر مولکولی توسط مدل درجه صفر **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار 3-18- بررسی آزادسازی تیمولول از پلیمر قالب مولکولی توسط مدل درجه یک **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار 3-19- بررسی آزادسازی تیمولول از پلیمر غیر قالب مولکولی توسط مدل درجه یک

.....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

نمودار 3-20- بررسی آزادسازی تیمولول از پلیمر قالب مولکولی توسط مدل هیگوجی **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار 3-21- بررسی آزادسازی تیمولول از پلیمر غیر قالب مولکولی توسط مدل هیگوجی

.....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

نمودار 3-22- بررسی آزادسازی تیمولول از پلیمر قالب مولکولی توسط مدل پیاس **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار 3-23- بررسی آزادسازی تیمولول از پلیمر غیر قالب مولکولی توسط مدل پیاس **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

PharmD Thesis گرامان دانشکده داروسازی

منابع

منابع

- [1] Vasapollo G, Sole RD, Mergola L, Lazzoi MR, Scardino A, Scorrano S, *et al.* Molecularly imprinted polymers: present and future prospective. **Int J Mol Sci** 2011; 12:5908-45.
- [2] Sellergren B, Hall AJ. Molecularly imprinted polymers. **Wiley Online Library** 2012; 1-5.
- [3] Gupta N, Yücel YH. Glaucoma as a neurodegenerative disease. **Curr Opin Ophthalmol** 2007;18:110-4.
- [4] McKinnon SJ. Glaucoma: ocular Alzheimer's disease. **Front Biosci** 2003; 8:1140-56.
- [5] Ramulu P. Glaucoma and disability: which tasks are affected, and at what stage of disease? **Curr Opin Ophthalmol** 2009; 20:92.
- [6] Johnson EC, Jia L, Cepurna WO, Doser TA, Morrison JC. Global changes in optic nerve head gene expression after exposure to elevated intraocular pressure in a rat glaucoma model. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2007; 48:3161-77.
- [7] Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. **J Am Med Assoc** 2014; 311:1901-11.
- [8] Agarwal R, Gupta S, Agarwal P, Saxena R, Agrawal S. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. **Indian J Ophthalmol** 2009; 57:257.
- [9] Yorio T, Krishnamoorthy R, Prasanna G. Endothelin: is it a contributor to glaucoma pathophysiology? **J Glaucoma** 2002;11:259-70.
- [10] Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. **The Lancet** 2004; 363:1711-20.
- [11] Haleem MS, Han L, Van Hemert J, Li B. Automatic extraction of retinal features from colour retinal images for glaucoma diagnosis: a review. **Comput Med Imag Grap** 2013; 37:581-96.
- [12] McKinnon SJ, Goldberg LD, Peeples P, Walt JG, Bramley TJ. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. **Am J Manag Care** 2008; 14:S20-S7.
- [13] Jutley G, Luk SM, Dehabadi MH, Cordeiro MF. Management of glaucoma as a neurodegenerative disease. **J Neurodegener** 2017;7:157-72.
- [14] Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, Quigley HA, Walker AM. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. **Am J Ophthalmol** 2005; 140:598.e1- e11.
- [15] Willis AM, Diehl KA, Robbin TE. Advances in topical glaucoma therapy. **Vet Ophthalmol** 2002;5:9-17.
- [16] Masini E, Carta F, Scozzafava A, Supuran CT. Antiglaucoma carbonic anhydrase inhibitors: a patent review. **Expert Opin Ther Pat** 2013; 23:705-16.
- [17] Koucheiki B, Hashemi H. Selective laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma. **J Glaucoma** 2012; 21:65-70.

- [18] Kerr NM, Wang J, Barton K. Minimally invasive glaucoma surgery as primary stand-alone surgery for glaucoma. **Clin Exp Ophthalmol** 2017;45:393-400.
- [19] Konstas AG, Stewart WC, Topouzis F, Tersis I, Holmes KT, Stangos NT. Brimonidine 0.2% given two or three times daily versus timolol maleate 0.5% in primary open-angle glaucoma. **Am J ophthalmol** 2001;131:729-33.
- [20] Kulkarni SP, Amin PD. Stability indicating HPTLC determination of timolol maleate as bulk drug and in pharmaceutical preparations. **J Pharm Biomed Anal** 2000; 23:983-7.
- [21] Erk N. Simultaneous determination of dorzolamide HCl and timolol maleate in eye drops by two different spectroscopic methods. **J Pharm Biomed Anal** 2002; 28:391-7.
- [22] Norouzi P, Ganjali MR, Sepehri A, Ghorbani M. Novel method for fast determination of ultra trace amounts of timolol maleate by continuous cyclic voltammetry at Au microelectrode in flowing injection systems. **Sens Actuators B Chem** 2005;110:239-45.
- [23] Palabiyik IM, Caglayan MG, Onur F. Multivariate optimization and validation of a CE method for simultaneous analysis of dorzolamide hydrochloride and timolol maleate in ophthalmic solution. **Chromatographia** 2011;73:541-8.
- [24] Marini R, Chiap P, Boulanger B, Rudaz S, Rozet E, Crommen J, *et al.* LC method for the determination of R-timolol in S-timolol maleate: validation of its ability to quantify and uncertainty assessment. **Talanta** 2006;68:1166-75.
- [25] Siafaka PI, Titopoulou A, Koukaras EN, Kostoglou M, Koutris E, Karavas E, *et al.* Chitosan derivatives as effective nanocarriers for ocular release of timolol drug. **Int J Pharm** 2015; 495:249-64.
- [26] Aggarwal D, Kaur IP. Improved pharmacodynamics of timolol maleate from a mucoadhesive niosomal ophthalmic drug delivery system. **Int J Pharm** 2005; 290:155-9.
- [27] Gupta S, Vyas SP. Carbopol/chitosan based pH triggered *in situ* gelling system for ocular delivery of timolol maleate. **Sci Pharm** 2010;78:959-76.
- [28] El-Kamel A. *In vitro* and *in vivo* evaluation of Pluronic F127-based ocular delivery system for timolol maleate. **Int J Pharm** 2002;241:47-55.
- [29] Cao Y, Zhang C, Shen W, Cheng Z, Yu L, Ping Q. Poly (N-isopropylacrylamide)-chitosan as thermosensitive *in situ* gel-forming system for ocular drug delivery. **J Control Release** 2007;120:186-94.
- [30] Tan G, Yu S, Pan H, Li J, Liu D, Yuan K, *et al.* Bioadhesive chitosan-loaded liposomes: a more efficient and higher permeable ocular delivery platform for timolol maleate. **Int J Biol Macromol** 2017;94:355-63.
- [31] Yu S, Wang Q-M, Wang X, Liu D, Zhang W, Ye T, *et al.* Liposome incorporated ion sensitive *in situ* gels for ophthalmic delivery of timolol maleate. **Int J Pharm** 2015; 480:128-36.

- [32] Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, Lane ME. **Modified-release drug delivery technology**. U.S.A: CRC Press. 2008: 114-118.
- [33] Felt O, Einmahl S, Gurny R, Furrer P, Baeyens V. Polymeric systems for ophthalmic drug delivery. **J Biomater Sci Polym Ed** 2001; 377-421.
- [34] Herrero-Vanrell R, Fernandez-Carballido A, Frutos G, Cadorniga R. Enhancement of the mydriatic response to tropicamide by bioadhesive polymers. **J Ocul Pharmacol Ther** 2000;16:419-28.
- [35] Srividya B, Cardoza RM, Amin P. Sustained ophthalmic delivery of ofloxacin from a pH triggered *in situ* gelling system. **J Control Release** 2001;73:205-11.
- [36] Weyenberg W, Vermeire A, Remon JP, Ludwig A. Characterization and *in vivo* evaluation of ocular bioadhesive minitabets compressed at different forces. **J Control Release** 2003;89:329-40.
- [37] Hornof M, Weyenberg W, Ludwig A, Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive ocular insert based on thiolated poly(acrylic acid): development and *in vivo* evaluation in humans. **J Control Release** 2003;89:419-28.
- [38] Alvarez-Lorenzo C, Hiratani H, Concheiro A. Contact lenses for drug delivery. **Am J Drug Deliv** 2006;4:131-51.
- [39] Jain M. Drug delivery through soft contact lenses. **Br J Ophthalmol** 1988; 72: 150-154.
- [40] Alvarez-Lorenzo C, Yanez F, Barreiro-Iglesias R, Concheiro A. Imprinted soft contact lenses as norfloxacin delivery systems. **J Control Release** 2006; 113:236-44.
- [41] Creech J, Chauhan A, Radke C. Dispersive mixing in the posterior tear film under a soft contact lens. **Ind Eng Chem Res** 2001; 40:3015-26.
- [42] Hehl E-M, Beck R, Luthard K, Guthoff R, Drewelow B. Improved penetration of aminoglycosides and fluoroquinolones into the aqueous humour of patients by means of Acuvue contact lenses. **Eur J Clin Pharm** 1999; 55:317-23.
- [43] McMahon TT, Zadnik K. Twenty-five years of contact lenses: the impact on the cornea and ophthalmic practice. **Cornea** 2000;19:730-40.
- [44] Karlgard C, Wong N, Jones L, Moresoli C. *In vitro* uptake and release studies of ocular pharmaceutical agents by silicon-containing and p-HEMA hydrogel contact lens materials. **Int J Pharm** 2003; 257:141-51.
- [45] Alvarez-Lorenzo C, Yañez F, Concheiro A. Ocular drug delivery from molecularly-imprinted contact lenses. **J Drug Deliv Sci Technol** 2010; 20:237-48.
- [46] Gulsen D, Chauhan A. Ophthalmic drug delivery through contact lenses. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2004; 45: 2342-7.
- [47] Gulsen D, Li C, Chauhan A. Dispersion of DMPC liposomes in contact lenses for ophthalmic drug delivery. **Curr Eye Res** 2005;30:1071-80.

- [48] Uchida R, Sato T, Tanigawa H, Uno K. Azulene incorporation and release by hydrogel containing methacrylamide propyltrimethylammonium chloride, and its application to soft contact lens. **J Control Release** 2003; 92:259-64.
- [49] Sato T, Uchida R, Tanigawa H, Uno K, Murakami A. Application of polymer gels containing side-chain phosphate groups to drug-delivery contact lenses. **J Appl Polym Sci** 2005;98:731-5.
- [50] Liu X, Lv P, Yao G, Ma C, Tang Y, Wu Y, *et al.* Selective degradation of ciprofloxacin with modified NaCl/TiO₂ photocatalyst by surface molecular imprinted technology. **A Physicochem Eng Asp** 2014; 441:420-6.
- [51] Hillberg A, Brain K, Allender C. Molecular imprinted polymer sensors: implications for therapeutics. **Advanc Drug Deliv Rev** 2005; 57:1875-89.
- [52] Merkoci A, Alegret S. New materials for electrochemical sensing IV. Molecular imprinted polymers. **Trac-Trend Anal Chem** 2002; 21:717-25.
- [53] Cheong WJ, Yang SH, Ali F. Molecular imprinted polymers for separation science: A review of reviews. **J Sep Sci** 2013;36:609-28.
- [54] Mayes AG, Mosbach K. Molecularly imprinted polymer beads: suspension polymerization using a liquid perfluorocarbon as the dispersing phase. **Anal Chem** 1996; 68:3769-74.
- [55] Hwang C, Lee W. Chromatographic characteristics of cholesterol-imprinted polymers prepared by covalent and non-covalent imprinting methods. **J Chromatogr A** 2002; 962:69-78.
- [56] Wulff G, Heide B, Helfmeier G. Enzyme-analog built polymers. 20. Molecular recognition through the exact placement of functional groups on rigid matrixes *via* a template approach. **J Am Chem Soc** 1986;108:1089-91.
- [57] Glad M, Reinholdsson P, Mosbach K. Molecularly imprinted composite polymers based on trimethylolpropane trimethacrylate (TRIM) particles for efficient enantiomeric separations. **React Polym** 1995; 25:47-54.
- [58] Kempe M, Mosbach K. Molecular imprinting used for chiral separations. **J Chromatogr A** 1995; 694:3-13.
- [59] Mayes AG, Andersson L, Mosbach K. Sugar binding polymers showing high anomeric and epimeric discrimination obtained by noncovalent molecular imprinting. **Anal Biochem** 1994;222:483-8.
- [60] Sellergren B. Direct drug determination by selective sample enrichment on an imprinted polymer. **Anal Chem** 1994;66:1578-82.
- [61] Kempe M, Mosbach K, Fischer L. Chiral separation using molecularly imprinted heteroaromatic polymers. **J Mol Recognit** 1993;6:25-9.

- [62] Caro E, Masqué N, Marcé RM, Borrull F, Cormack PA, Sherrington DC. Non-covalent and semi-covalent molecularly imprinted polymers for selective on-line solid-phase extraction of 4-nitrophenol from water samples. **J Chromatogr A** 2002; 963:169-78.
- [63] Pérez-Moral N, Mayes A. Comparative study of imprinted polymer particles prepared by different polymerisation methods. **Anal Chim Acta** 2004;504:15-21.
- [64] Zhang L, Cheng G, Fu C. Synthesis and characteristics of tyrosine imprinted beads *via* suspension polymerization. **React Funct Polym** 2003;56:167-73.
- [65] Ansell RJ, Mosbach K. Molecularly imprinted polymers by suspension polymerisation in perfluorocarbon liquids, with emphasis on the influence of the porogenic solvent. **J Chromatogr A** 1997;787:55-66.
- [66] Wang Y, Zhou Y, Sokolov J, Rigas B, Levon K, Rafailovich M. A potentiometric protein sensor built with surface molecular imprinting method. **Biosens Bioelectron** 2008; 24:162-6.
- [67] Sambe H, Hoshina K, Moaddel R, Wainer IW, Haginaka J. Uniformly-sized, molecularly imprinted polymers for nicotine by precipitation polymerization. **J Chromatogr A** 2006; 1134:88-94.
- [68] Suede R, Jantararat C, Lindner W, Viernstein H, Songkro S, Srichana T. Development of a pH-responsive drug delivery system for enantioselective-controlled delivery of racemic drugs. **J Control Release** 2010;142:122-31.
- [69] Zaidi SA. Molecular imprinted polymers as drug delivery vehicles. **Drug Deliv** 2016; 23:2262-71.
- [70] Suede R. Novel strategic innovations for designing drug delivery system using molecularly imprinted micro/nanobeads. **Int J Pharm Sci Rev Res** 2013; 20:235-68.
- [71] Sellergren B, Allender CJ. Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug delivery. **Advanc Drug Deliv Rev** 2005;57:1733-41.
- [72] Byrne ME, Park K, Peppas NA. Molecular imprinting within hydrogels. **Advanc Drug Deliv Rev** 2002;54:149-61.
- [73] Kryscio DR, Peppas NA. Mimicking biological delivery through feedback-controlled drug release systems based on molecular imprinting. **AIChE J** 2009; 55:1311-24.
- [74] Lulinski P. Molecularly imprinted polymers as the future drug delivery devices. **Acta Pol Pharm** 2013;70:601.
- [75] Suede R, Bodhibukkana C, Tangthong N, Amnuaiakit C, Kaewnopparat S, Srichana T. Development of a reservoir-type transdermal enantioselective-controlled delivery system for racemic propranolol using a molecularly imprinted polymer composite membrane. **J Control Release** 2008;129:170-8.
- [76] Ruela ALM, Figueiredo EC, Pereira GR. Molecularly imprinted polymers as nicotine transdermal delivery systems. **Chem Eng J** 2014;248:1-8.

- [77] Nikouei BM, Vahabzadeh SA, Mohajeri SA. Preparation of a molecularly imprinted soft contact lens as a new ocular drug delivery system for dorzolamide. **Curr Drug Deliv** 2013;10:279-85.
- [78] Moghadam Omranipour H, Abolghasem Sajadi Tabassi S, Kowsari R, Shayani Rad M, Ahmad Mohajeri S. Brimonidine imprinted hydrogels and evaluation of their binding and releasing properties as new ocular drug delivery systems. **Curr Drug Deliv** 2015;12:717-25.
- [79] Malakooti N, Alexander C, Alvarez-Lorenzo C. Imprinted contact lenses for sustained release of polymyxin B and related antimicrobial peptides. **J Pharm Sci** 2015; 104:3386-94.
- [80] Hiratani H, Fujiwara A, Tamiya Y, Mizutani Y, Alvarez-Lorenzo C. Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses. **Biomaterials** 2005; 26:1293-8.
- [81] Xu J, Li X, Sun F. *In vitro* and *in vivo* evaluation of ketotifen fumarate-loaded silicone hydrogel contact lenses for ocular drug delivery. **Drug Deliv** 2011;18:150-8.
- [82] Puoci F, Iemma F, Cirillo G, Picci N, Matricardi P, Alhaique F. Molecularly imprinted polymers for 5-fluorouracil release in biological fluids. **Molecules** 2007; 12: 805-14.
- [83] Anirudhan T, Divya P, Nima J. Silylated montmorillonite based molecularly imprinted polymer for the selective binding and controlled release of thiamine hydrochloride. **React Funct Polym** 2013;73:1144-55.
- [84] Mohajeri SA, Tabassi SAS, Moghadam MH, Mohajeri SA. Preparation of a pH-sensitive pantoprazole-imprinted polymer and evaluation of its drug-binding and releasing properties. **Sci Chin Chem** 2014;57:857-65.
- [85] Puoci F, Cirillo G, Curcio M, Iemma F, Parisi OI, Castiglione M, *et al.* Molecularly imprinted polymers for α -tocopherol delivery. **Drug Deliv** 2008;15:253-8.
- [86] Abdouss M, Asadi E, Azodi-Deilami S, Beik-mohammadi N, Aslanzadeh SA. Development and characterization of molecularly imprinted polymers for controlled release of citalopram. **J Mater Sci** 2011; 22:2273.
- [87] Kempe H, Pujolràs AP, Kempe M. Molecularly imprinted polymer nanocarriers for sustained release of erythromycin. **Pharm Res** 2015;32:375-88.
- [88] Marć M, Kupka T, Wieczorek PP, Namieśnik J. Computational modeling of molecularly imprinted polymers as a green approach to the development of novel analytical sorbents. **TrAC Trend Anal Chem** 2018;98:64-78.
- [89] Kirk RE. Experimental design. **Handbook of psychology**. 2nd ed. UK: John Wiley & Sons 2012;2.
- [90] Czepirski L, Balys MR, Komorowska-Czepirska E. Some generalization of Langmuir adsorption isotherm. **Int J Chem** 2000;3:1099-8292.
- [91] Foo KY, Hameed BH. Insights into the modeling of adsorption isotherm systems. **Chem Eng J** 2010;156:2-10.

- [92] Aeinehvand R, Zahedi P, Kashani-Rahimi S, Fallah-Darrehchi M, Shamsi M. Synthesis of poly (2-hydroxyethyl methacrylate)-based molecularly imprinted polymer nanoparticles containing timolol maleate: morphological, thermal, and drug release along with cell biocompatibility studies. **Polym Adv Technol** 2017; 28:828-41.
- [93] Tom LA, Schneck NA, Walter C. Improving the imprinting effect by optimizing template: monomer: cross-linker ratios in a molecularly imprinted polymer for sulfadimethoxine. **J Chromatogr B** 2012; 909:61-4.
- [94] Nurhayati T, Royani I. Synthesis and characterization of MAA-based molecularly-imprinted polymer (MIP) with D-glucose template. **J Phys Conf Ser** 2016;739:012143.
- [95] Farrington K, Regan F. Investigation of the nature of MIP recognition: The development and characterisation of a MIP for Ibuprofen. **Biosens Bioelectron** 2007; 22:1138-46.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم فائزه شاکر ماهانی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۳ به شماره ۱۲۰۰

تحت عنوان:

مدل سازی لترتئامی بر اساس پلیمر قالب موکلولی برای داروی تیمولول با استفاده از روش محاسباتی و طراحی تجربی

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر مهدی انصاری

هیئت محترم داوران:

۲- احسان مهاجری

۱- دکتر محمدحسن مصحفی

در تاریخ ۹۹/۰۶/۲۹ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹
(با حروف) نوزده به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورنامداری
رئیس اداره پایان نامه

محمدرضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه

دکتر باقر امیر حیدری
رئیس دانشکده

دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده